

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 198 02 327 A 1

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/215
A 61 K 31/195

21 Aktenzeichen: 198 02 327.8
22 Anmeldetag: 23. 1. 98
43 Offenlegungstag: 29. 7. 99

Patentwesen

Eing.: 29. Juli 1999

DE 198 02 327 A 1

71 Anmelder:
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

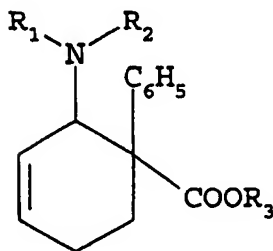
72 Erfinder:
Brennscheidt, Ulrich, Dr.med., 79312
Emmendingen, DE

cc: Diane Leone ✓

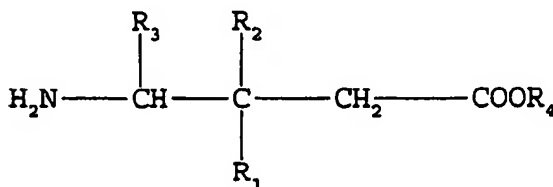
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Synergistische Arzneimittelzubereitung mit analgetischer Wirkung

57 Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus
a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



und
b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II.



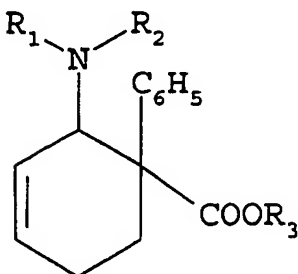
DE 198 02 327 A 1

Express Mail No. EF378134388US

Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I

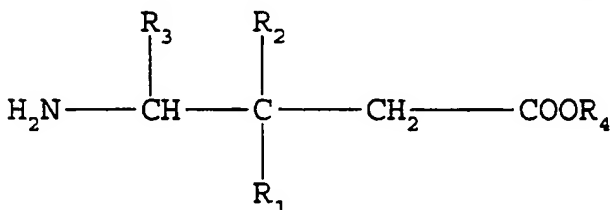


worin

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylenreste und

R₃ einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



worin

R₁ ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

R₂ Wasserstoff oder Methyl, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,

R₃ Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R₃ eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind (±)-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tilidin) und (±)-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortilidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthophosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen R₁ Wasserstoff, R₂ eine Isobutylgruppe oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R₃ und R₄ Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

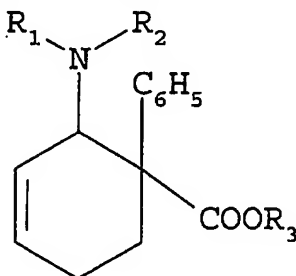
Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I

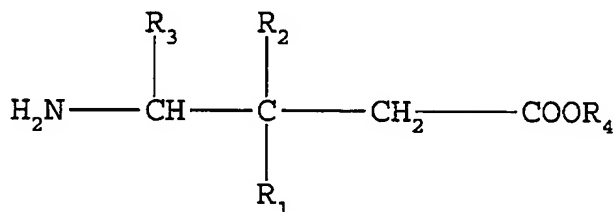


worin

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylreste und

R₃ einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



worin

R₁ ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

R₂ Wasserstoff oder Methyl, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,

R₃ Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R₃ eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind (±)-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tilidin) und (±)-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortilidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen R₁ Wasserstoff, R₂ eine Isobutylgruppe oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R₃ und R₄ Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R₃ eine Ethylgruppe bedeuten und für Verbindungen der allgemeinen Formel II R₁ Wasserstoff, R₂ eine Isobutylgruppe oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R₃ und R₄ Wasserstoff bedeuten.

3. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

- 5 a) Tilidin und/oder Nortilidin und
 b) Gabapentin und/oder Pregabalin.

4. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend die pharmakologisch wirksamsten Enantiomere der Komponenten.

10 5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II gemäß der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Schmerzbehandlung.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65